

Zespół Brugadów

Brugada syndrome

Artur Krzemiński i Władysław Pluta

Oddział Kardiologii Wojewódzkiego Centrum Medycznego w Opolu

Abstract

We describe 40 year-old patient with syncope and Brugada syndrome. After risk stratification the patient has undergone ICD implantation. We have completed genetic testing on the patient and his family. (Folia Cardiol. 2006; 13: 258–261)

Brugada syndrome, risk stratification, genetic testing

Wstęp

W 1992 r. Pedro i Josep Brugada po raz pierwszy opisali zespół charakteryzujący się obecnością uniesienia odcinka ST w odprowadzeniach prawokomorowych elektrokardiogramu oraz zwiększonym ryzykiem nagłej śmierci sercowej wiążącej się z polimorficznym częstoskurczem komorowym lub migotaniem komór u pacjentów bez strukturalnej choroby serca [1]. Ponieważ tę chorobę zidentyfikowano niedawno, dokładne ustalenie częstości jej występowania i rozprzestrzenienia na świecie jest trudne. Na podstawie dostępnych publikacji zachorowalność określa się w granicach 5–66 przypadków na 10 000 osób. Szacuje się, że choroba ta powoduje 4–12% przypadków nagłej śmierci sercowej i ponad 50% nagłych zgonów wśród osób ze strukturalnie prawidłowym sercem. Na obszarach Azji Południowo-Wschodniej zespół Brugadów występuje endemicznie, częściej u mężczyzn niż u kobiet (w stosunku 8:1), z pojawianiem się incydentów arytmicznych w średnim wieku [2]. Jest schorzeniem uwarunkowanym genetycznie, które dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący, ale występują również sporadyczne przypadki związane

z mutacją *de novo*. Chociaż jedynie w 25% przypadków wykazano związek z mutacjami w zakresie genu *SCN5A* kodującego podjednostkę alfa kanału sodowego, to stosując metody statystyczne udowodniono, że prawdopodobieństwo, iż mutacje zlokalizowane w tym genie nie odpowiadają za charakterystyczne nieprawidłowości w elektrokardiogramie jest mniejsze niż 1:1 000 000 [3]. Zidentyfikowano ponad 80 różnych mutacji w obrębie *SCN5A*, z czego 1/3 dokładnie zbadano metodami biofizycznymi. Nie wyklucza się, że inne geny, dotychczas niezidentyfikowane, mogą odpowiadać za tę chorobę. Mutacje *SCN5A*, będące podstawą zespołu Brugadów, powodują funkcjonalne zmniejszenie dostępności kanału sodowego z przyspieszoną lub przedwczesną jego inaktywacją i zwiększeniem prawdopodobieństwa przejścia kanału w stan przemijającej nieaktywności [4]. Zmniejszenie dostępności kanału sodowego podczas fazy 0 potencjału czynnościowego uznaje się za główny mechanizm patofizjologiczny odpowiedzialny za zespół Brugadów. W badaniach mechanizmów elektrofizjologicznych prowadzących do uniesienia odcinka ST i skłonności do zaburzeń rytmu podkreśla się rolę obecności nasilonego, przejściowego odkomórkowego prądu potasowego (I_{to}) podczas fazy 1 potencjału czynnościowego, znacznie gęstsze u mężczyzn niż u kobiet, głównie w miocytach warstwy podnasierdziowej prawej komory. W warunkach normalnych przeciwstawia się mu dokomórkowy prąd sodowy. Utrata czynności lub zaburzenia bramkowania kanału sodowego zależnego od *SCN5A* powodują dominację prądu potasowego I_{to} i znaczące skrócenie czasu trwania

Adres do korespondencji: lek. Artur Krzemiński
ul. Chełmońskiego 3, 46–200 Kluczbork
tel. (0 77) 418 09 97, faks (0 77) 447 46 00
e-mail: artur.krzeminski@interia.pl
Nadesłano: 2.01.2006 r. Przyjęto do druku: 16.03.2006 r.

potencjału czynnościowego z wyraźną niejednorodnością przestrzenną, najmocniej zaznaczone w warstwie nasierdziejowej prawej komory [5]. Transmuralna dyspersja repolaryzacji między warstwą podnasierdziejową a podwiersdziejową usposabia do lokalnej reekscytacji określanej jako *reentry* 2 fazy potencjału. Jest to czynnik wyzwalający częstoskurcz oraz trzepotanie i migotanie komór, które występują przede wszystkim w czasie wzmożonego napięcia układu parasympatycznego (podczas snu) [6]. Leki, które silnie blokują kanał sodowy (I_{Na}), ale nie prąd potasowy (I_{to}) — ajmalina, flekainid i prokainamid — nasilają typowe zmiany w elektrokardiogramie u pacjentów z zespołem Brugadów bądź przyczyniają się do ich ujawnienia i mają duże znaczenie w procesie diagnostycznym, pełniąc funkcję „testów prowokacyjnych”, natomiast leki hamujące obydwa prądy I_{Na} i I_{to} — chinidyna i dizopiramid — zmniejszają ich nasilenie [4, 7].

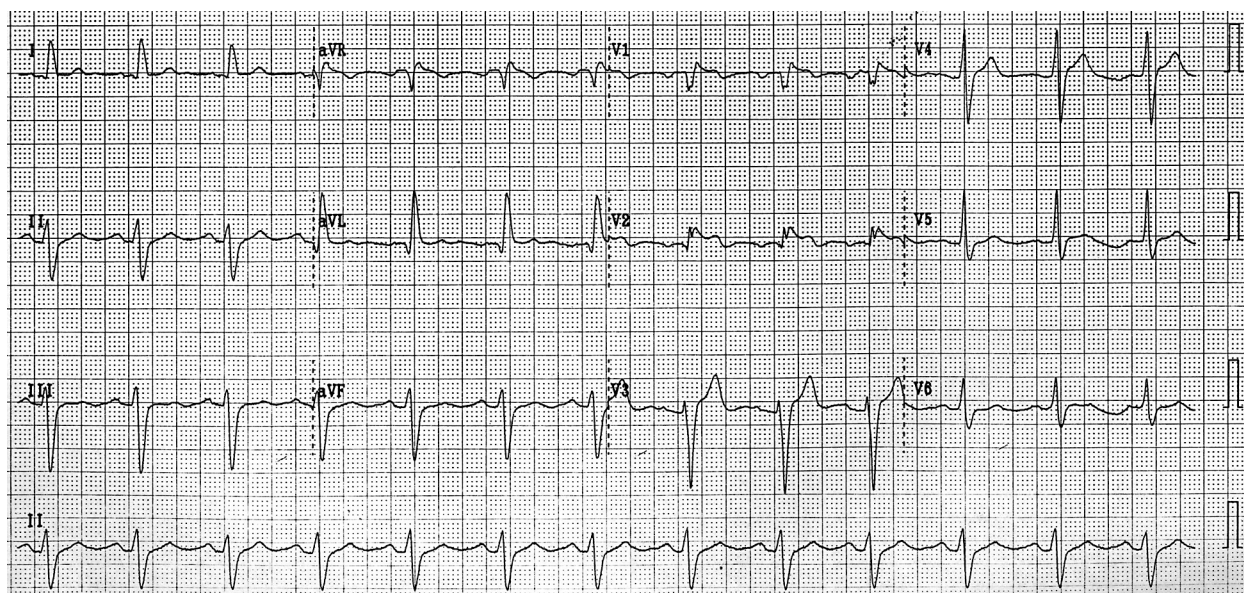
Mimo badań prowadzonych przez wiele ośrodków na świecie nadal jest wiele niewiadomych i wątpliwości dotyczących podłoża genetycznego, mechanizmów arytmii, rozpoznawania choroby oraz odpowiedniej stratyfikacji ryzyka i leczenia pacjentów. To skutkuje mniejszą czujnością lekarzy w podejrzewaniu tej dość częstej choroby.

Opis przypadku

Pacjenta A.B. w wieku 40 lat, czynnego zawodowo kierowcę, przyjęto na Oddział Kardiologii

Wojewódzkiego Centrum Medycznego w Opolu w celu diagnostyki zgłaszanych dolegliwości w postaci kołatań serca i powtarzających się zasłabnięć. Od 1990 r. nastąpiły 4 incydenty całkowitej utraty przytomności — po raz ostatni w 1999 r. W ciągu ostatnich 2–3 lat napady kołatania serca z towarzyszącym osłabieniem i zawrotami głowy występowały średnio 1–2 razy w miesiącu.

W wykonanym w tym czasie ambulatoryjnie elektrokardiogramie zarejestrowano monomorficzny częstoskurcz z szerokimi zespołami RS. Ponadto pacjent nie zgłaszał żadnych dolegliwości; w przeszłości nie miał innych problemów ze zdrowiem. W wywiadzie zwrócono uwagę na wystąpienie 2 nagłych zgonów przed 50. rż. w rodzinie ze strony matki (siostra matki i babka chorego). Elektrokardiogram wykonany przy przyjęciu przedstawiono na rycinie 1. Na podstawie obecności charakterystycznych zmian w zapisie EKG i obrazu klinicznego z utratami przytomności rozpoznano zespół Brugadów. Za pośrednictwem internetu skonsultowano się z ośrodkiem Dr Ramona Brugady (*New York Heart Center*), który zaproponował wykonanie badań genetycznych u pacjenta i u krewnych I stopnia w kierowanej przez siebie placówce (*Molecular Genetics Department Masonic Medical Research Laboratory*). Po uzyskaniu zgody personalnej próbki krwi pacjenta oraz 6 członków rodziny (bez objawów, z prawidłowym elektrokardiogramem) wysłano do Stanów Zjednoczonych. Chorego przekazano do I Katedry i Kliniki Kardiologii Górnośląskiego



Rycina 1. Elektrokardiogram przy przyjęciu do szpitala

Figure 1. Electrocardiogram from admission room

Centrum Medycznego Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach. W trakcie hospitalizacji wykonano inwazyjne badanie elektrofizjologiczne, w którym wykluczono obecność drogi dodatkowej, a programowaną stymulacją komór wywołano migotanie. Pacjentowi implantowano 1-jamowy kardiowerter-defibrylator (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*).

W wyniku przeprowadzonego badania genetycznego u chorego stwierdzono mutację w obrębie eksonu 27 genu *SCN5A* prowadzącą do zamiany glutaminy na lizynę w pozycji 1574 produktu białkowego genu. W analizie zastosowano technikę polimerazowej reakcji łańcuchowej i sekwencjonowania. Identyčzną mutację stwierdzono u 17-letniego syna pacjenta.

Dyskusja

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami ekspertów [2] zespół Brugadów należy uwzględniać w przypadkach:

- występowania uniesienia odcinków ST typu 1 (wypukłego — *coved*) w więcej niż 1 odprowadzeniu przedsercowym prawostronnym V1–V3 podczas stosowania blokera kanałów sodowych lub bez tej terapii oraz 1 z następujących kryteriów wskazujących na prawdopodobieństwo istnienia tego zespołu:
 - udokumentowane migotanie komór;
 - samoograniczający się wielokształtny częstoskurcz komorowy;
 - nagły zgon w wywiadach rodzinnych (< 45. rż.);
 - elektrokardiogramy z wypukłym uniesieniem ST u członków rodziny;
 - odpowiedź na elektrofizjologiczną stymulację;
 - omdlenia;
 - ciężkie bezdechy nocne;
- występowania uniesienia odcinków ST typu 2 (siodłowego — *saddle-back*) w odprowadzeniach jak wyżej w warunkach podstawowych z konwersją do typu 1 po prowokacji blokerem kanałów sodowych jest równoważne z przypadkiem opisanym w punkcie pierwszym. Wywołane farmakologicznie uniesienie odcinków ST powyżej 2 mm zwiększa prawdopodobieństwo zespołu Brugadów w przypadku występowania co najmniej 1 kryterium klinicznego;
- występowania typu 3 (uniesienie odcinka ST < 1 mm siodłowe, wypukłe lub mieszane) w więcej niż 1 odprowadzeniu w warunkach podstawowych z konwersją do typu 1 po prowokacji blokerem kanałów sodowych, co uważa się za równoważnik przypadku 1. Farmako-

logiczną konwersję typu 3 do 2 uznaje się za niejednoznaczną.

Autorzy zwracają uwagę, że proponowane kryteria oparto na aktualnie dostępnych danych i że są to wyniki wstępne, które wymagają potwierdzenia w badaniach molekularnych i anatomopatologicznych oraz w prospektywnych badaniach klinicznych [2].

Stratyfikacja ryzyka u pacjentów z zespołem Brugadów jest dużym wyzwaniem. W doniesieniu Brugady [8] częstość nawrotów zaburzeń rytmu w grupie 334 chorych w czasie 4 lat wynosiła 62% u osób po zatrzymaniu krążenia i 19% u pacjentów po utracie przytomności. Jedynym czynnikiem pozwalającym przewidzieć nawrót arytmii w obu grupach była możliwość wywołania częstoskurczu komorowego podczas badania elektrofizjologicznego. Podczas około 2-letniej obserwacji pierwszy incydent zaburzeń rytmu wystąpił u 8% pacjentów bez wcześniejszych objawów. Nie wykazano mniejszego zagrożenia wystąpieniem groźnych arytmii u osób z wyjściowo prawidłowym zapisem EKG, u których charakterystyczne cechy pojawiły się po zastosowaniu blokerów kanałów sodowych [8]. Z kolei Priori i wsp. wykazali, że współwystępowanie spontanicznych uniesień odcinków ST w odprowadzeniach V1–V3 z omdleniami w wywiadach wyróżnia osoby obciążone ryzykiem nagłego zatrzymania czynności serca; nie wykazano związku między możliwością wywoływania programowaną stymulacją elektryczną migotania komór a jego spontanicznym występowaniem [9]. Inni badacze wskazują na dużą czułość i specyficzność późnych potencjałów komorowych w uśrednionym zapisie EKG w ocenie ryzyka wystąpienia groźnych dla życia arytmii, a także istotnego (> 0,15 mV) zwiększenia uniesienia odcinka ST w odprowadzeniu V2 po podaniu blokera kanałów sodowych — pilsikainidu [10]. Na podstawie aktualnego doświadczenia trudno zatem jednoznacznie zidentyfikować wśród pacjentów bez objawów podgrupę wysokiego ryzyka nagłej śmierci sercowej. Powszechnie uważa się, że pacjenci z typowym obrazem zmian w EKG, którzy przeżyli incydent nagłego zatrzymania krążenia, cechują się dużym ryzykiem nawrotu groźnych arytmii. U tych osób wszczepienie ICD jest obligatoryjne. Podobnie należy traktować pacjentów z grupy najwyższego ryzyka (połączenie omdleń w wywiadzie, spontanicznych zmian w EKG i wywołane utrwalone arytmie w programowanej stymulacji komorowej), u których ryzyko nagłego zgonu sercowego wynosi 27,2% rocznie. Chorzy ze spontanicznymi zmianami w EKG bez wywiadu w kierunku omdleń czy złośliwych arytmii cechują się

również istotnym ryzykiem (8% w obserwacji 2-letniej); także u nich trzeba rozważyć wszczepienie kardiowertera-defibrylatora. Obserwacją należy objąć pacjentów najmniejszego ryzyka (0,5% rocznie), u których nie stwierdzono epizodów omdleń, a zmiany w EKG pojawiają tylko w próbach prowokacyjnych i nie wywołuje się u nich arytmii w programowanej stymulacji komorowej [7, 8, 11–13].

Opisany pacjent należał do grupy najwyższego ryzyka nagłego zgonu według klasyfikacji zawartej w piśmiennictwie [11, 14], w związku z czym implantowano kardiowerter-defibrylator. Przeszukując medyczną bazę internetową dotyczącą zespołu Brugadów, stwierdzono możliwość przeprowadzenia badań genetycznych w ramach fundacji Brugady. Zgodnie z aktualną wiedzą znajomość specyficz-

nych mutacji nie może dostarczać wskazówek w formułowaniu rozpoznania lub ustalaniu rokowania. Niemniej jednak zaleca się badania genetyczne w celu potwierdzenia rozpoznania klinicznego, wczesnego wykrycia potencjalnie zagrożonych krewnych i postępu badań nad zrozumieniem zależności genotyp–fenotyp [14]. Wymierną korzyścią współpracy z dr. Brugadą — oprócz poznania opinii wybitnego eksperta i uzyskania klinicznych wskazówek — było wykrycie mutacji u kolejnego nosiciela w rodzinie chorego i objęcie go uważną obserwacją.

Podziękowania

Autorzy szczególnie dziękują dr. Ramonowi Brugadzie za bardzo życzliwe podejście i wszelką okazaną pomoc.

Streszczenie

W niniejszej pracy opisano przypadek 40-letniego pacjenta z omdleniami, u którego rozpoznano zespół Brugadów. Po dokonaniu stratyfikacji ryzyka choremu implantowano ICD. Przeprowadzono badania genetyczne u pacjenta i u jego rodziny. (Folia Cardiol. 2006; 13: 258–261)

zespół Brugadów, stratyfikacja ryzyka, badanie genetyczne

Piśmiennictwo

1. Antzelevitch C., Brugada P., Brugada J. i wsp. Brugada syndrome. A decade of progress. *Circ. Res.* 2002; 91: 1114–1118.
2. Wilde A.A.M., Antzelevitch C., Borggrefe M i wsp., for the Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus raport. *Circulation* 2002; 106: 2514–2519.
3. Wilde A.A.M., Remme C.A., Derksen R., Wever E.F.D., Hauer R.N.W. Brugada syndrome. Letters to the editor. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 675–678.
4. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: diagnostic criteria and cellular mechanisms. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 356–363.
5. Scott Wall T., Freedman R.A. Ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *Curr. Cardiol. Rep.* 2002; 4: 388–395.
6. Naccarelli G.V., Antzelevitch C. The Brugada syndrome: clinical, genetic, cellular and molecular abnormalities. *Am. J. Med.* 2001; 110: 573–581.
7. Belhassen B., Viskin S., Antzelevitch C. The Brugada syndrome: is an implantable cardioverter defibrillator the only therapeutic option? *PACE* 2002; 25: 1634–1640.
8. Brugada P. Sudden death in patients and relatives with the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation in the precordial leads V1 to V3 and sudden death. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 321–326.
9. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M. i wsp. Natural history of Brugada syndrome. Insight for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342–1347.
10. Morita H., Takenaka-Morita S., Fukushima-Kusano K. i wsp. Risk stratification for asymptomatic patients with Brugada syndrome. Prediction of induction of ventricular fibrillation by noninvasive methods. *Circ. J.* 2003; 67: 312–316.
11. Brugada J., Brugada R., Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003; 108: 3092–3096.
12. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. *Circulation* 2002; 106: 2145–2161.
13. Shimada M., Miyazaki T., Miyoshi S. i wsp. Sustained monomorphic ventricular tachycardia in a patient with Brugada syndrome. *Jpn. Circ. J.* 1996; 60: 364–370.
14. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M. i wsp. Brugada syndrome. Report of the second consensus conference. *Circulation* 2005; 111: 659–670.